Aus der laryngo-chinologischen Universitätspoliklinik München
Vorstand: Professor Dr. H. Neumayer

Ein Fall von Neurinoma Verocay als Beitrag zur Recklinghausen'schen Neurofibromatose.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMTEN MEDIZIN, VERFASST UND EINER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

VORGELEGT VON
EUGEN STURIS
AUS RIGA (Lettland)

MÜNCHEN 1927
DRUCKEREI STUDENTENHAUS MÜNCHEN UNIVERSITÄT

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen
Fakultät der Universität München.
Referent: Prof. Dr. Neumayer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Geschwülste des Nervensystems können von verschiedenen Bestandteilen desselben ihren Ausgang nehmen, welchen Umstand man sich auch bei der Namensgebung bedient, indem das Prävalieren irgend eines Tumoranteils als diejenige Matrix angesehen wird, von welcher die Geschwulst ihren Ausgang nimmt.

So das Gliom (Glioblastom), in welchem die wuchernde Neuroglia die Hauptmasse ausmacht. Die faserreicheren und derberen Glioma durum werden von den zellreicheren Glioma molle unterschieden. Es gibt mehr lokalisierte Formen von Gliomen, obgleich auch diese nie ganz scharf von ihrer Umgebung herauszuschälen sind und Formen, die mehr diffusen Charakter haben, die sogenannten Gliomatosen.

Oft enthalten die Gliome in wechselnder Menge mesenchymales Bindegewebe und ziemlich reichlich Blutgefäße, wobei es oft auch zu Blutungen innerhalb der Tumormasse kommen kann; hyaline Entartung und ödematöse Erweichungen in denselben (sog. Myxogliome), als auch nekrotisierende und verkalkende Gliome sind ebenfalls beobachtet worden.

Das Verbreitungsgebiet der Gliome ist das Zentralnervensystem, ganz besonders häufig das Gehirn und die Retina, sie kommen aber ab und zu auch an den Hirn- und Rückenmarksnerven vor (z. B. am N. acusticus).

Zuweilen findet man in den Gliomen Einschlüsse von Hohlräumen, die mit flimmerndem oder Zylinder-Epithel ausgekleidet sind; man bezeichnet diese Tumoren als Neuroepithelioma gliomatosum. Man nimmt an, daß dieses Epithel von dem embryonalen Medullarrohr und aus-

gereiften Ependymepithel des Zentralkanals abstammen. Die Glioma molle können ohne festzustellende Grenzen in die Glioma sarcomatosum (nach *Borst*) übergehen.

Entwicklungsstörungen werden als Ursache der Gliomen angegeben, ebenso sind Traumen als auslösendes Moment der Gliomentwicklung beschuldigt worden.

Ganglioblastoma oder Neuroma ganglionare (Ganglioneurome) enthalten Ganglienzellen, sie enthalten aber auch marklose und markhaltige Nervenfasern mit Schwann'schen Scheidenzellen, diejenigen, die nur aus Ganglienzellen bestehen, sind äußerst selten.

Die Ganglioneurome sind vorzugsweise im Sympathikusgebiet – besonders in den sympathischen Bauchganglien – beobachtet worden, sie kommen aber gelegentlich auch im Zentralnervensystem vor und können hier infolge ihres unreifen Aufbaues und ihres örtlich zerstörenden Wachstums oft bösartig werden. Es soll sich in diesen Tumoren um eine Neubildung und nicht um ein hyperplastisches Wachstum von Ganglienzellen handeln; „ . . . solche Geschwülste leiten sich wahrscheinlich von aus der Embryonalzeit persistierten Neuroplasten her" (*Borst*). Enthalten diese Geschwülste auch Gliagewebe neben Ganglienzellen, dann bezeichnet man sie als gangliöses Neurogliom.

Im Sympathikusgebiet entstehen die Ganglioneurome nach *Ribbert, Falk* und *Borst* durch Differenzierung von embryonalen Ausschaltungen von noch nicht ausdifferenzierten Vorstufen der sympathischen Ganglienzellen, den sogenannten Sympathogonien.

Unter den Geschwülsten, in denen vorzugsweise Nervenfasern vorhanden sind und die als Neuroblastome oder Neurome bezeichnet werden, unterscheidet man falsche und echte Neurome. Das falsche Neurom (Neurofibrom) soll eigentlich gar keine Nervengeschwulst in dem Sinne sein, daß in ihr neugebildete Nervenelemente vorkommen, sondern es soll sich hier um Fibrome an den Nerven handeln, Geschwülsten, die aus dem Endo- und Perineurium des Nerven hervorgehen. Sie können an den cerebrospinalen und sympathischen Nerven vorkommen, solitär als auch

multipel. *Borst* schreibt: „Dies ist das Bild der sogenannten Recklingenhausen'schen Krankheit, einer Systemerkrankung auf wahrscheinlich kongenitaler (und auch gelegentlich vererbbarer) Grundlage. Mikroskopisch hat man es mit starker Bindegewebsentwicklung an den Nerven zu tun, also mit einer Fibrombildung, daher der Name falsches Neurom".

Zu diesen Tumoren gehören auch die Rankenneurome und die Neurome der Nervenendorgane (nach *Borst*).

Zu den echten Neuromen sollten eigentlich Tumoren gezählt werden, welche nur aus neugebildeten Nervenfasern bestehen; die meisten Autoren jedoch (*Beneke, Ribbert, Ernst*) sind der Meinung, daß es keine echten Neurome ohne Ganglienzellen gibt.

Andere wieder (z. B. *Schmincke*) sind der Ansicht, daß auch echte Neurome ohne Ganglienzellen vorkommen können und daß die Nervenfasern das Bildungsprodukt der Schwann'schen Scheidenzellen seien.

Somit müßte man unterscheiden ganglienzellenenthaltende Neurome, deren wesentlichste Bestandteile jedoch neugebildete Nervenfasern sind von nicht ganglienzellenenthaltenden, rein fibrillären Neuromen. Zu den letzteren würde auch das Neurinoma Verocay hinzugerechnet werden müssen.

Im Gegensatz zu oben angeführter Ansicht von *Borst* über die Recklinghausen'sche Neurofibromatose war Verocay der Ansicht, daß diese Krankheit als ein Resultat einer Proliferation der Schwann'schen Scheidenzellen aufzufassen sei, wobei das Bindegewebe (mesenchymales) in manchen Tumoren nach *Herxheimer* und *Roth* so stark überhand genommen hat, daß diese Geschwülste als primäre Fibrome imponieren können.

„Der Befund nackter feiner Achsenzylinder spricht für Neubildung und zeigt, daß doch nicht immer nur reine Fibrombildung vorliegt" (*Borst*).

Die Bezeichnung „Neurinom" wurde bekanntlich 1910 zum ersten Male von *Verocay* geprägt; obgleich die jetzt unter dieser Benennung bekannten Tumoren schon vor *Verocay* bekannt und beschrieben waren, so war es doch

ein großes Verdienst Verocays, daß er auf die damals gerade bekannt gewordenen Arbeiten von *Held* und *Kohn* über die Entwicklung des Nervensystems fußend, als erster die Bedeutung der ektodermalen Schwann'schen Scheidenzellen beim Aufbau dieser Tumoren betont und eingehender geschildert und begründet zu haben.

Vor Verocay sind allerdings von einigen Autoren (*Heller, Genersich, Soyka* u. a.) über Mitbeteiligung der Schwann'schen Zellen beim Aufbau der Geschwülste Angaben gemacht worden, dieselben waren aber so spärlich, daß sie eigentlich mehr historisches Interesse haben.

Selbst *Recklinghausen* hat in den Nerventumoren der nach ihm benannten Krankheit keine Vermehrung der Schwann'schen Scheidenzellen gesehen und es mag dahingestellt sein, ob aus dem Grunde, daß in seinen beschriebenen Tumoren das mesenchymale Bindegewebe sehr stark praevalierte oder deshalb, weil zu jener Zeit, nach *Kölliker*'s Ansicht, die mesodermale Herkunft der Schwann'schen Zellen als gesichert schien; im letzten Falle mag vielleicht Recklinghausen die Vermehrung der Schwann'schen Scheidenzellen für eine bindegewebige Wucherung gehalten haben.

Die Neurinome sind nach Verocay Geschwülste von eigenartigem Gewebe: „welches durch die Bildung eigentümlicher, kernhaltiger Bänder und blasser, feiner, bündelförmig angeordneter Fibrillen sich von jedem Bindegewebe unterscheidet und vielfach an nervöses und gliöses Gewebe erinnert, welches ich aber weder mit typischem Nervenfasergewebe noch Gliagewebe zu identifizieren vermag".

Verocay bestreitet die reine Fibromnatur der Tumoren bei der Recklinghausen'schen Neurofibromatose, zugleich will er nicht in Abrede stellen, daß eine Beteiligung von mesenchymalem Bindegewebe stattfindet, aber er betont ausdrücklich, daß das Gewebe der Geschwülste kein Bindegewebe sei, „sondern ein eigenartiges neurogenes Gewebe. Als Bildner der Geschwülste sind die Nervenfaserzellen selbst oder entsprechende embryonale Zellen anzusehen; wahrscheinlich ist die Annahme eines Liegenbleibens unverbrauchbarter, undifferenzierter Zellen",

die erst später sich weiter entwickelten, dabei aber in geschwulstartige Wucherung geraten sind.

„Der ganze Prozeß beruht mit größter Wahrscheinlichkeit auf einer frühzeitigen embryonalen Entwicklungsstörung der spezifischen Elemente des Nervensystems, welche Zellen betroffen haben kann, die fähig sind, Ganglien-, Glia- und Nervenfaserzellen zu liefern (Neurogliocyten *Held's*)",

Darin sind sich die Mehrzahl der Autoren, die über Neurinome berichtet haben, einig, daß diese Nervenfasergeschwülste aus den übermäßig gewucherten Schwann'schen Scheidenzellen entstehen und eine mehr oder weniger mäßige Mitwucherung von mesenchymalem Bindegewebe stattfindet.

Nur einige wenige führen die Entstehung auf die Wucherung des endo- und perineuralen Bindegewebes der Nerven zurück (*Wegelin, Harbitz, Schnitzer* usw.).

Offenbar gibt es Fälle, in denen fast gar kein mesenchymales Bindegewebe vorkommt, dies wären die Neurinome: ist auch eine mäßig starke Bindegewebsbeteiligung zu beobachten, dann könnte man nach Verocay von Neurinofibromen oder Fibroneurinomen sprechen. Auch *Pick* und *Bielschowsky* und *Herxheimer-Roth* sind dieser Ansicht.

Der hier zu besprechende Fall von ausgesprochenem Neurinoma Verocay am linken Stimmband wurde in der laryngologischen Poliklinik in München beobachtet.

Krankengeschichte.

A. T. 44 jähriges Fräulein von Beruf Schneiderin, hatte als Kind Scharlach, mit 5 Jahren Kehlkopfdiphtherie und mit 12 Jahren Rachendiphtherie durchgemacht, ebenso eine Otitis med. chron. mit Perforation auf dem rechten Ohre. Schon von ihrer frühesten Jugend an hatte sie immerwährend mit Anginen und Katarrhen des Halses zu tun gehabt. 1920 Strumektomie. Im Januar 1922 hatte sie sich wieder eine starke Erkältung des Halses zugezogen, bekam Schmerzen im Hals und war recht heiser, hatte dabei aber weder Husten noch Schnupfen. Obgleich sie früher schon oft heiser war und sie daran sich gewöhnt hatte, wurde

sie diesmal jedoch unruhig, weil die Heiserkeit nicht mehr besser werden wollte.

Nach vorübergehender geringer Besserung ging sie im Herbst 1923 zum Arzt, der eine Verdickung am linken Stimmbande konstatierte; sie wurde einige Monate lang mit Medikamenten und elektrischem Strom behandelt, jedoch ohne Erfolg.

Die Stimme klang sehr schlecht und blechern und sie konnte, wie sie sich selbst treffend ausdrückte: „die Stimme nicht mehr so gut modulieren" so daß sie sich am Gesang in einem Gesangverein nicht mehr so oft betätigen konnte wie früher, obgleich sie es ab und zu noch bis 1924 versuchte. In der ersten Hälfte des Jahres 1924 konnte die Patientin aus materiellen Gründen keinen Arzt aufsuchen.

Erst Herbst 1924 ging sie wieder zu einem Arzt, welcher einen Kehlkopfkatarrh und nach ihren Angaben eine „Lähmung eines kleinen Nerven" (?) festgestellt hätte. Sie hatte sich darüber aber gar nicht aufgeregt gehabt. Ende 1924 konnte sie überhaupt nicht mehr singen. Im Laufe des Jahres 1925 wäre sie immer heiser gewesen. Schließlich bekam sie doch Angst und stellte sich am 13. II. 1926 zum erstenmale in der hiesigen laryngologischen Poliklinik vor.

Status: 13. II. 1926.

Nase und Rachen ohne Befund.

Linkes Stimmband in seinem größeren Teil von einem mehr als erbsengroßen Tumor eingenommen, der weit in den subglottischen Teil hinunterreicht. Das ganze Stimmband ist stark gerötet. Die Beweglichkeit des linken Stimmbandes ist nicht beeinträchtigt. Rechtes Stimmband normal.

16. II. Probeexcision aus dem Tumor zwecks histologischer Untersuchung.

22. II. Bericht aus dem Pathologischen Institut, es handle sich um ein Neurinom.

24. II. Stationsaufnahme; der Tumor zeigt heute die Größe einer Haselnuß.

26. II. Entfernung des Tumors mit der Oertel'schen Zange. Dabei zeigt es sich, daß das Stimmband in größerem Umfange im Tumor aufgegangen ist. Blutung gering.

1. III. Stimme gebessert. Stimmband gerötet und verdickt. Hauptsächlich im subglottischen Teil größere Unebenheiten zu sehen. Patientin wird vorerst auf 14 Tage entlassen.

15. III. Stationsaufnahme. In der Mitte des subglottischen Teils des linken Stimmbandes eine hirsekorngroße Geschwulst, die entfernt wird.

Am 7. IV. 1926 untersuchte ich die Patientin auf Haut- und Nerventumoren am Körper, solche waren nirgends zu bemerken. An der Haut des Thorax waren nur 3 leicht pigmentierte kleinlinsengroße Naevi zu sehen. Außerdem eine recht stark ausgeprägte Kyphoskoliose nach rechts konvex. Nach ihrer Angabe wurde diese Kyphoskoliose in ihrem 10. Lebensjahre vom Schularzt zum erstenmale bemerkt; bei den früheren Untersuchungen des Schularztes hätte derselbe nichts beobachtet. Es handelt sich also um eine habituelle Skoliose.

An beiden Unterschenkeln fanden sich noch starke Varicen, die seit zehn Jahren bestehen sollen. Sonst fand sich nichts Bemerkenswertes.

Der entfernte Tumor bestand aus einem größeren Stück und drei kleineren Teilen, die alle zusammen ungefähr die Größe und die Form einer großen Bohne hatten; die Geschwulst war von derber Konsistenz, die Oberfläche war glatt und seicht höckerig und von weißer und teilweise von grauer und hell-gelblicher Farbe. Im Durchschnitt sieht man einen etwas derb faserigen Bau. Eine offenbar bindegewebige Kapsel umgab das größere Stück des Tumors. Die histologische Untersuchung ergab folgendes.

Haematoxylin-Eosinfärbung.

Hier sieht man deutlich, wie die Oberfläche des Tumors von einer bindegewebigen Kapsel umgeben ist, deren grobfaserige Züge mit spärlichen, stäbchenförmigen Kernen besetzt sind.

Die Tumorenmasse besteht aus einem wirbelartigen Durcheinander von massenhaften hell bis dunkelblau gefärbten Kernen von längsovaler elliptischer, zuweilen fast stäbchenartiger Gestalt und einer blaßrosa mit einem Stich

ins Violette gefärbten Protoplasmamasse, die sich im wesentlichen trotz des wirbelartigen Aufbaues der Geschwulst aus Gewebszügen mit deutlichen dicht gedrängten, allerfeinsten parallelen Fibrillen zusammensetzt. Von beiden Seiten dieser parallelen Züge stehen in mehreren Reihen die längsovalen Kerne ganz dicht hintereinander und zwar so, daß ihre Längsachsen immer die Richtung der Fibrillen beibehalten. Oft scheinen die Kerne sich mit ihren Polen zu berühren. Diese Züge mit den parallel gerichteten dichten Fasern bezw. Fibrillen sind aber infolge der wirbelartigen Struktur nur sehr kurz. Zuweilen scheinen die feinen Fäden in dem Protoplasma zu verschwinden und dann erscheint das letztere wie eine homogene, hyalinartige Masse. Es ist das typische Bild eines Neurinoms. Ab und zu sieht man auch Spalten in der Protoplasmamasse, wobei hie und da die Lücken von feinsten Protoplasmafäden überbrückt werden.

Erwähnenswert ist noch außer den längsovalen bis elliptischen Kernen das Vorkommen von vielen Kernen, die bedeutend größer sind, sehr blaß aussehen und eine ganz unregelmäßige Gestalt aufweisen. Oft sind sie mit Buchten versehen, bald sehen sie keulenförmig oder hantelförmig aus. Bei der Untersuchung mit Oel-Immersion sieht man auch, wie in diesen Kernen kleinste, dunkel gefärbte Partikelchen eingelagert sind; auch scheint es, als ob manche von ihnen vom wabigen Bau wären, oder Blasen oder Vakuolen enthielten.

Manche Kerne sehen zwei- oder dreiteilig aus und man meint, eine amitotische Teilung vor sich zu sehen, wobei die Tochterkerne zusammenhängend im Protoplasmaleib liegen bleiben.

Die kleinen, spindelartigen Zellen sind oft an einem Pole zugespitzt und zuweilen hat man den Eindruck, besonders, wenn man die Mikrometerschraube zur Hilfe nimmt, daß von den Spitzen mancher solcher Kerne ein oder zwei geißelähnliche Fäserchen abgehen würden.

Was das perivasculäre Bindegewebe um die wenigen Gefässe herum betrifft, so scheint es nur sehr spärlich gewuchert zu sein und ist von mehr leuchtendem Rot.

Van Giesonfärbung.

Der Grundton der Geschwulst ist bei dieser Färbung von blaß braungelblicher Farbe. Das Bindegewebe um die Gefäße ist rötlich bis rosa gefärbt und entsendet deutliche aber nur spärliche Züge in das Tumorgewebe hinein; trotz der geringen Mitbeteiligung des mesenchymalen Bindegewebes sieht man fast überall im Geschwulstgewebe zwischen dem blaß-braungelben Ton ein zartes Rosa hindurchschimmern.

Die massenhaften Kerne sehen blaßgrau aus. Auch hier sieht man die fibrilläre Struktur der parallel gestreiften Züge, aber viel deutlicher als bei der Haemotoxylin-Eosinfärbung; ebenso meint man auch hier von manchen Zellen mit zugespitzten Polen feinste Fibrillen abgehen sehen zu können.

Weigert'sche Gliafärbung.

Diese wie die folgenden Färbungen stammen von einem anderen Teil der Geschwulst. Es gibt Partien in diesem Präparate, wo man meint, ein echtes Filzwerk eines Gliagewebes vor sich zu haben, wobei die einzelnen Fädchen des Filzwerkes deutlich bläulichviolett gefärbt erscheinen. Dort jedoch, wo die längsgestreiften Züge zu sehen sind, kann man keine einzelnen, deutlich gefärbten Fädchen oder Fibrillen unterscheiden bezw. sehen; die parallele Struktur dieser Züge ist aber erkenntlich an der Längsstreifung des Protoplasmas.

Bielschowsky Färbung.

An Stellen wo Züge von paralleler Struktur vorkommen, sieht man ziemlich deutlich die gestreifte fibrilläre Zusammensetzung, aber wirklich deutlich schwarz gefärbte Fibrillen sieht man nur ganz vereinzelt, hie und da kurze, wellenförmige bezw. spirochaeteähnliche Fibrillen. Daß von manchen Kernen mit zugespitzten Polen feinste Fibrillen abgehen würden, konnte hier nicht beobachtet werden. Auch von Achsenzylindern und Ganglienzellen ist nichts zu sehen.

Weigert'sche Markscheidenfärbung.

Von Gebilden, die als markhaltige Nervenfasern gedeutet werden könnten, ist nichts zu sehen.

In keinen von diesen sämtlichen Färbungen ist etwas, was auf Achsenzylinder oder Ganglienzellen hinweisen würde, beobachtet worden.

In den meisten Fällen der in der Literatur mitgeteilten solitären Neurinome finden sich keine Ganglienzellen und keine Achsenzylinder oder die letzteren wurden nur am Rande des Tumorgewebes beobachtet.

Dagegen ist über das Vorkommen von Ganglienzellen und Achsenzylinder in den multiplen Tumoren der Recklinghausen'schen Neurofibromatose oft berichtet worden (*Verocay, Antoni, Herxheimer, Roth* usw.).

Erb weist außerdem noch darauf hin, daß die solitären Formen relativ bedeutend seltener vorkommen, als die multiplen Neurinome.

Die Meinungen inbezug auf die Genese und Aetiologie der Neurinome, als auch über das Vorkommen von Ganglienzellen, Nervenfasern und der Fibrillen in den zellfreien, protoplasmatischen Zügen sind bis heute noch recht geteilt.

Stellen die Fibrillen nervöse Substanz dar, oder sind sie gliöser Natur, findet eine autogene Nervenregeneration aus den Schwann'schen Scheidenzellen statt oder nicht; sind die wuchernden Schwann'schen Zellen normale Schwann'sche Scheidenzellen oder sind dieselben von abnormem Charakter, indifferente, embryonale Held'sche Neurogliocyten.

Die Ansichten in diesen Fragen sind fast ebensoviel, wie groß die Zahl der Autoren, welche darüber geschrieben.

Darin sind sich so ziemlich alle Autoren einig, daß die Neurinome diese „Nervenfasergeschwülste" aus den gewucherten Schwann'schen Scheidenzellen hervorgehen, was besonders noch dadurch bekräftig wird, daß nach *Verocay* am N. opticus und N. olfactorius bis jetzt noch keine Neurinome beobachtet worden sind. Nur einige wenige (*Wegelin, Harbitz, Schnitzer* usw.) führen die Entstehung dieser Geschwülste auf die Wucherung des endo- und perineuralen Bindegewebes zurück.

Zu der letzteren Ansicht schließt sich in neuester Zeit *Krumbein* an, der, nebenbei bemerkt, über interessante

neurinomähnliche Strukturen bei Uterusmyom und anderen Tumoren, die nicht aus Nervengewebe bestehen, berichtet.

Was die teilweise fibrilläre, teilweise homogene Protoplasmamasse betrifft, so sind die Anhänger der Zellkettentheorie (*Verocay, Schmincke, Falk, Friedrich* usw.) der Meinung, daß die Fibrillen der Ausdruck einer autogenen Nervenbildung aus den Schwann'schen Scheidenzellen seien.

So schreibt *Borst*: „Wenn man sich aber erinnert, daß die ektodermalen Schwann'schen Zellen sich bei der Nervenfaserregeneration als selbständige von der Ganglienzelle weitgehend unabhängige Bildner von Nervenfasern zeigen, so wird man geneigt sein, diesen Neuroplasten auch die Fähigkeit der Produktion ganglienzellenloser Nervenfasergeschwülste zuzutrauen".

Die Bildung von Nervenfasern würde demzufolge durch mitotische Vermehrung der Kerne der Schwann'schen Scheidenzellen einsetzen; „durch Protoplasmavermehrung entwickeln sich aus diesen Kernen große Zellen (Neuroplasten); . . . diese Zellen strecken sich in die Länge und treten miteinander in Verbindung. Unter Verlängerung und Verbreiterung dieser Synzytien und unter fortgesetzter Kernvermehrung entstehen bänderartige Gebilde; in diesen geht die Differenzierung zu Neurofibrillen (Achsenzylinder) vor sich". (*Borst*).

Andere Autoren (*Pick* und *Bielschowsky, Perroncito, Held, Berblinger, Kimura, Rheinberger, Erb* usw.) sind nicht der Meinung, daß eine autogene Nervenfaserbildung stattfindet.

So schildern *Pick* und *Bielschowsky* an Hand schön gelungener Präparate wie die Fibrillen als Seitensprossen aus vorhandenen Achsenzylindern zu betrachten sind.

„Eine besondere Eigentümlichkeit der nervösen Geschwulstfasern besteht in ihrer Neigung zu zahlreichen Verästelungen. Gelingt es eine Faser von gröberem Kaliber über eine lange Strecke zu verfolgen, dann sieht man in der Regel auch, daß sich in kurzen Abständen gröbere und feinere Äste von ihr abzweigen. Allerdings verlangt

die Feststellung dieser Tatsache genaues Zusehen, weil die Abzweigung meist unter einem sehr spitzen Winkel erfolgt. Die Seitensprossen bleiben auch häufig in nächster Nähe ihrer Stammfaser oder ziehen in sehr geringer Entfernung von ihr parallel, ein Umstand, welcher das Erkennen dieser Verzweigungen sehr erschwert. Aus der Tatsache, daß jede Nervenfaser eine enorme Menge von Seitensprossen produziert, läßt sich das Vorhandensein großer Fasermassen zwanglos erklären. Die Sprossungsphänomene lehren uns, daß die Neuritisation des Tumorgewebes sich im Prinzip von den bekannten Regenerationsvorgängen am durchschnittenen Nerven nicht unterscheidet."

Weiter sagen diese Autoren: „Man muß annehmen, daß durch die geschwulstmäßige Wucherung der Schwann'schen Zellen eine Unmenge von abnormen Leitbahnen geschaffen wird, welche von den jungen Achsensprossen zum größten Teil benützt werden.

Auch sind sie der Meinung, „ . . . daß die Neubildung der Nervenfasern sich auch in diesen Neurinomen nicht auf autogenem Wege durch eine neuroblastische Funktion der Schwann'schen Zellen vollzieht."

Ebenso *Herxheimer* und *Roth*: „Eine Neubildung von sicheren Nervenfasern oder Ganglienzellen haben wir nirgends wahrnehmen können."

Ähnliches über Sprossungsvorgänge finden wir bei *Antoni* und *Kirch*.

Allerdings gewinnt man aus den schönen Abbildungen bei *Kirch*, bes. Fig. 4, sofort den Eindruck, daß außer den schwarz gefärbten Nervenfibrillen in der Protoplasmamasse noch eine Unmenge von ungefärbten Fibrillen enthalten sein müssen, was der Autor auch selbst bestätigt.

„Ich habe den Eindruck gewonnen, daß sie gerade dort, wo für das Neurinom so charakteristische Anordnung der Kerne und Fasern besonders ausgesprochen ist, spärlicher auftreten oder sogar ganz fehlen. Im Ganzen treten jedoch die Achsenzylinder quantitativ gegenüber der großen Masse der Nervenfaserzellen weit zurück." (*Kirch*).

Wie oben mitgeteilt, habe ich auch bei der Bielschowsky-Färbung einige wenige, kurze, spirochätenähnlich und prägnant schwarz gefärbte Fibrillen gesehen, die übrigen vielen feinsten Fibrillen jedoch waren ungefärbt geblieben.

Da die Bielschowsky-Färbung den größten Teil der Fibrillen nicht färbt und die Weigert'sche Gliafärbung zweideutige Resultate ergibt, so ist es natürlich unmöglich etwas Bestimmtes über diese Fibrillen auszusagen.

Viele Autoren denken auch an die Möglichkeit, es könne sich vielleicht um gliöses Gewebe handeln (*Verocay, Rheinberger, Erb* usw.).

So hält es auch *Askanazy* für unentschieden, ob die Fibrillen wirklich nervös oder nicht vielmehr gliös sind.

Berblinger schreibt in einem Referat: „Wie im Zentralnervensystem das Gliom, so ist im peripheren das Neurinom die Geschwulst der spezifischen Stützsubstanz."

„Daß man nicht von Gliomen der peripheren Nerven sprechen soll, halte ich für richtig, solange es nicht gelungen ist, die in Neurinomen vorhandenen Fibrillen mit den Methoden darzustellen, mit welchen Neuroglia erkannt werden kann, auch wenn sie nicht den Anspruch auf elektive Darstellung erheben können. Aber es ist mir doch fraglich, ob die Gliafibrillen von den Neurinomfibrillen wirklich so grundsätzlich verschieden sind. Histogenetisch ja sicher nicht."

Derselben Meinung ist auch *Antoni*, allerdings fügt er noch hinzu: „Die Grenze zwischen beiden – Gliom und Neurinom – ist aber haarscharf und Übergangsformen kommen nicht vor."

Ebenso schreibt *Zur Verth* in einem kurzen Referat, daß es vielleicht gelingen wird, den Nachweis zu erbringen, daß das Neurinom ein peripheres Gliom und die Recklinghausen'sche Neurofibromatose eine periphere Gliomatose ist.

Während manche Autoren (*Schmincke* u. a.) die Entstehung der Fibrillen und der Neurinomgeschwulst selbst auf die Wucherung von normalen Schwann'schen Scheidenzellen zurückführen, nimmt *Verocay* an, daß es sich um abnorme Schwann'sche Zellen handelt, die noch ihren embryonalen, also indifferenten Charakter bewahrt haben

und nicht denselben Entwicklungsgang der anderen Scheidenzellen mitgemacht haben.

In diesem Sinne schreibt auch *Askanazy*: „Die „Faserzellen", welche die fraglichen Bänder erzeugen, brauchen darum noch gar keine normalen Elemente der peripherischen Nerven zu sein und könnten gerade wegen ihrer Fähigkeit, gliöses oder gliaartiges Gewebe und selbst Ganglienzellen zu erzeugen, aus dem Zentralnervensystem direkt abzuleitende, vielleicht verirrte Neurocyten darstellen."

Noch einleuchtender wird diese Möglichkeit, wenn wir ganglienzellenlose Neurome auf indifferente Neuroplasten zurückführen . . ." die demnach pluripotent sind und „. . . sich nach der Seite der Glia-, oder Ganglienzellen und der Nervenfaserbildungszellen ausdifferenzieren können" *(Borst)*.

Antoni meint, es sei „. . . zweckmäßig, die Neurinome und zwar sowohl solitäre wie multiple, zentrale wie periphere aus einer zwar geschwulstmäßigen, übrigens aber normotypen Wucherung des Zellmaterials der Ganglienleiste herzuleiten, ein Zellmaterial also, das Ganglienzellen und Schwann'sche Zellen, aber nicht Glia produziert."

Oberndorfer führt die Neurinome „in ihrer Anlage zurück auf Unregelmäßigkeiten, vielleicht Zellausschaltungen multipotenter, Nervengewebe bildender Zellen – embryonale Neurocyten –, die bald zu vollkommenen Ganglienzellen ausreiften, bald nur Nervenbindegewebe bezw. der Glia nahestehendes Gewebe bildeten".

Schon *Knaus* und *Beneke*, später *Ribbert*, *Askanazy*, *Herxheimer* und *Roth* u. a. meinten, der Sympathicus sei eine Prädilektionsstelle für die Entstehung von ganglienzellenhaltigen Geschwülsten und jetzt kann man wohl mit ziemlicher Sicherheit behaupten, daß bei der Recklinghausen'schen Neurofibromatose Ganglienzellen meistens in dem Sympathicusgebiet vorkommen, wobei aber zugleich in nicht wenigen Fällen an peripheren motorischen oder sensiblen Nerven, ganglienzellenhaltige Neurinome gefunden werden.

„Der Sympathicus mit seinen Ganglien selbst scheint in einem großen Teil der Fälle, und zwar wohl häufiger wie meist angenommen wird, mit den zerebro-spinalen Nerven bei der Recklinghausen'schen Krankheit in hohem Maße mitbetroffen zu sein." (*Herxheimer* und *Roth*).

Manche wie *Beneke*, dachten daran, die sympathischen Geflechte der Hautgefäße für die Entstehung der ganglienhaltigen Tumoren verantwortlich machen zu müssen oder wie *Simon* und *Hoche*, die Knoten des peripheren Nervensystems entstünden aus den beigemischten sympathischen Nervenfasern.

Landau hat die Ganglioneurome im Sympathicus von den Sympathicusbildungszellen — Sympathogonien — die aus der Ganglienleiste stammen, abgeleitet.

Ebenso fiel es *Antoni* auf, daß die Mehrzahl der Neurinome am Rückenmark mit den hinteren, spinalen Wurzeln zusammenhingen, was ihn auf die Ganglienleiste als embryologische Bildungsstätte hinzudeuten schien.

Alles dieses läßt an die Möglichkeit denken, daß die ersten Anlagen des Sympathicus ein wichtiges Moment zur Entstehung von Entwicklungsstörungen sein könnte, indem in dieser Sympathicusanlage die Ursache zur späteren Bildung von ganglienhaltigen Tumoren zu suchen ist.

„Daß der N. sympathicus ein ektodermaler Nerv ist und aus dem Spinalganglion als eine Fortsetzung von ihm entsteht, haben die Beobachtungen von *Balfour*, von *Wyhe*, *Onodi*, *C. Rabl* und *C. H. Hoffmann* mit Sicherheit nachgewiesen". (*Held*).

Nach *Held* kann man die erste Sympathicusanlage als eine medianwärts gerichtete Ausbuchtung aus der sensiblen Wurzel erkennen. Er sagt auch: „daß die Zellen des motorischen Nerven mit jenem Zellhaufen der Sympathicusanlage nichts zu tun haben".

Die motorische Wurzel „. . . verläuft, nachdem sie dicht vor dem ventralen Rande des eigentlichen Spinalganglions sich hinübergekreuzt hat, jetzt an der lateralen Seite des sensiblen Nerven" (*Held*) und vollständig vom letzteren getrennt.

Erst mehr distal von der ersten Sympathicusanlage laufen die beiden Wurzeln dicht nebeneinander.

Gerade die obenerwähnte Häufigkeit von ganglienhaltigen Geschwülsten, sowohl im Sympathicusgebiet als auch in den peripheren Nerven bei der Recklinghausen'schen Neurofibromatose lenken die Aufmerksamkeit dringend auf diejenige Stelle, wo die erste Anlage des Sympathicus sich an der sensiblen Wurzel bildet; man kann sich leicht vorstellen, daß manche von denjenigen Zellen — Sympathogonien —, die für den Sympathicusaufbau bestimmt sind, anstatt medianwärts auszuwandern sich „verirren" und entlang der sensiblen Wurzel ihren Weg nehmen und so in periphere Regionen gelangen, wo sie vorerst vielleicht embryonal unter den Schwann'schen Scheidenzellen liegen bleiben, um sich später erst zu differenzieren; dabei geraten auch die Schwann'schen Scheidenzellen in Wucherung und es entstehen so ganglienhaltige Neurinome.

Auch *Freifeld* hatte schon 1915 wahrscheinlich an eine gemeinsame Ursprungsstätte der Neurinome am Sympathicus und an den cerebro-spinalen Nerven gedacht.

Ich akzeptiere vollkommen die von *Verocay* geprägten und schon eingangs zitierten Sätze: „Der ganze Prozeß beruht mit größter Wahrscheinlichkeit auf einer frühzeitigen embryonalen Entwicklungsstörung der spezifischen Zellen des Nervensystems . . ." und „. . . wahrscheinlich ist die Annahme eines Liegenbleibens unverbrauchter undifferenzierter Zellen, die erst später sich weiter entwickeln, dabei aber in geschwulstartige Wucherung geraten ist".

Es läßt sich nicht leugnen, daß in einem oder anderen Falle zu solchen Ausschaltungen von embryonalen Neurogliocyten, die direkt aus dem Medullarrohre stammen und längs der motorischen Wurzel peripherwärts wandern, kommen kann, das sind aber Ausnahmefälle.

Was die solitären Neurinome betrifft, so bin ich geneigt anzunehmen, daß sie in vielen Fällen überhaupt keine embryonale Entwicklungsstörung als Ursache ihrer Entstehung bedürfen, daß vielmehr durch einen andauernden

Reiz, Trauma oder irgend ein sonstiges irritierendes Moment am Nerven eine Wucherung der Schwann'schen Scheidenzellen eintreten kann, die zu einem Neurinom führt.

Für diese Auffassung würde auch mein Fall sprechen, da die Patientin einen mehrere Jahre hindurch bestehenden Katarrh des Kehlkopfs gehabt und während dieser Zeit dazu noch gesungen hatte, was alles als ein starker Reiz der Nerven am Stimmband gewirkt haben muß; außerdem wies sie – klinisch wenigstens – außer einer habituellen Kyphoskoliose keine Tumoren oder sonstwie Verdächtiges, was auf eine Neurofibromatose hindeuten würde, auf.

Bei *Antoni* sind ebenfalls zwei Fälle beschrieben, wo nach einem Trauma bezw. Falle sich ein Neurinom entwickelt hatte.

Es wären somit die Neurinome nicht nur eine der Recklinghausen'schen Krankheit eigene Geschwulstform, sondern sie können auch solitär vorkommen, ohne daß es sich um eine embryonale oder sonstige Entwicklungsstörung zu handeln braucht.

Für die liebenswürdige Anregung und die Überlassung des Materials zu dieser Arbeit als auch für die freundlichen Ratschläge möchte ich dem Direktor der laryngorhinologischen Poliklinik in München, Herrn Prof. Dr. Neumayer, meinen herzlichsten Dank aussprechen.

An dieser Stelle sei auch Herrn Prof. W. Spielmeyer an der Psychiatrischen Klinik für das freundliche Entgegenkommen bei der Färbung einiger mikroskopischer Präparate mein Dank ausgesprochen.

Literatur.

Antoni: „Rückenmarkstumoren und Neurofibrome", 1920, Verlag Bergmann.

Askanazy: Über schwer erkennbare Neurofibromatosen" in „Arbeiten auf dem Gebiete der Path. Anat. und Bakter." aus dem Path. Institut in Tübingen. Bd. IX, Heft 1, 1922.

Berblinger: Ref. in Münchn. med. Wochenschrift, Nr. 10, 1914, Seite 568.

Bielschowsky: „Ueber Regenerationserscheinungen an zentralen Nervenfasern" im „Journ. f. Psych. und Neurol.", Bd. XIV, 1909.

Borst: „Das patholog. Wachstum" in Aschoffs Lehrbuch der pathol. Anat. 1923.

——„Echte Geschwülste" in Aschoffs Lehrbuch der pathol. Anat. 1923.

——„Allgemeine Pathologie der malig. Geschwülste", 1924, Verl. Hirzel.

Erb: „Zur Neurinomfrage" in Dtsch. Ztsch. für Chirurg. Bd. 181, 1923.

Ernst: „Das Nervensystem" in Aschoffs Lehrbuch der path. Anat. 1923.

Foerster: „Ein Ganglioneurom des Rückenmarks", Virchows Arch., Bd. 253. 1924.

Friedrich: Ein Fall von Ganglioneurom des Sympathikus. Frankf. Zeitschr. f. Path. 1912, Bd. 10, H. 3.

Harbitz: Über das gleichzeitige Auftreten mehrerer selbständig wachsender („multiple") Geschwülste. Beitr. zur path. Anat. von Ziegler, Bd. 62, 1916.

Held: „Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbeltieren" 1909, Verlag Barth.

Hertwig: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte, 1910.

Herxheimer und Roth: „Zum Studium des Recklinghausen'schen Neurofibroms" in Zieglers Beitrag z. path. Anat. Bd. 58, 1914.

Heusch: Über die Beziehungen d. Sympath. zum Neurofibrom. Virchows Arch. Bd. 255, 1925.

Josephy: in Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1924, Bd. 93.

Kauffmann: Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie. Bd. 2, 1922.

Kimura: Über Degenerations- und Regenerationsvorgänge . . . . ! in Dtsch. Zeitschr. für Nervenheilkunde. 1919, Bd. 64.

Kirch: Zur Kenntnis der Neurinome bei Reckl. Kr. Zeitschr. für die ges. Neurologie und Psych. 1922, Bd. 74.
Kohn: „Über die Entwicklung des sympath. Nervensyst. der Säugetiere" in Arch. für mikroskop. Anat. 1907, Bd. 70.
Krumbein: „Über die Band- oder Palisadenstellung der Kerne . . ." Virch. Arch. 1925, Bd. 255.
Landau: „Die malignen Neuroblastome des Sympathikus" Frankf. Zeitschr. für Path. 1912, Bd. 11.
Madlener: Über multiple Neurofibromatose. Dtsch. Zeitschr. für Chir. 1922, Bd. 172.
Neumayer in Hertwigs Handbuch der Entwicklungslehre d. Wirbeltiere. 1906, Bd. II3.
Pick und Bielschowsky: „Über das System der Neurome u. . . ." Zeitschr. f. d. ges. Neurolog. und Psych. 1911, Bd. 6.
Ribbert: „Geschwulstlehre", Bonn, Cohen-Verlag 1904.
Sommer: „Der heutige Stand der Neurinomfrage" in Bruns Beitrag zur klin. Chir. 1922. Bd. 125.
Schmincke: „Diffuse Neurinombildung in der Appendix". Zeitschr. f. d. gesamte Neurol. und Psych. 1923, Bd. 84.
— — „Beitrag zur Lehre der Ganglioneurome". Virchows Arch. 1909/10, Band 47.
Steden: „Über Neurinomatose der Harnblase". Dtsch. Zeitschr. für Chir. Bd. 177, 1923.
Verocay: „Multiple Geschwülste als Systemerkrankung am nervösen Apparat" in Festschrift f. Chiari 1908. Verl. Braumüller.
— — „Zur Kenntnis der Neurofibrome" in Zieglers Beitr. 1910. Bd. 48.
Wallner: Beitrag zur Kenntnis des „Neurinome Verocay". Virchows Arch. 1922. Bd. 237.
Zur Verth: Referat im Zentralblatt für Chirurgie. 1924, Nr. 25.

Lebenslauf.

Zu Stockmannshof b. Riga (Lettland) am 10. III. 1900 geboren, verbrachte ich meine Jugend in Riga und Libau. In der letzteren Stadt besuchte ich 1909–1915 eine russische Realschule, mußte aber mein Studium während des Weltkrieges unterbrechen. Erst 1919 konnte ich mein Abitur an der russischen Realschule zu Reval (Estland) machen. Seit 1921–1926 studierte ich ununterbrochen an der Universität München Medizin.